

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 733 421

(21) N° d'enregistrement national :

95 05158

(51) Int Cl^e : A 61 K 38/06, 7/06

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 28.04.95.

(71) Demandeur(s) : L'OREAL SOCIETE ANONYME —
FR.

(30) Priorité :

(72) Inventeur(s) : MAHE YANN.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 31.10.96 Bulletin 96/44.

(73) Titulaire(s) :

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule.

(74) Mandataire : L'OREAL

(54) UTILISATION DE DERIVES DE L'HORMONE STIMULATRICE DES MELANOCYTES DE TYPE ALPHA POUR
STIMULER OU INDUIRE LA POUSSE DES CHEVEUX ET/OU STOPPER LEUR CHUTE.

(57) L'invention concerne l'utilisation à titre de principe actif, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'un médicament, d'une quantité efficace d'au moins un peptide contenant le tripeptide Lysine-Proline-Valline ou de tout équivalent biologique fonctionnel, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute.
L'invention concerne également un procédé de traitement cosmétique des cheveux.

FR 2 733 421 - A1



**UTILISATION DE DERIVES DE L'HORMONE STIMULATRICE DES
MELANOCYTES DE TYPE ALPHA POUR STIMULER OU INDUIRE LA POUSSE
DES CHEVEUX ET/OU STOPPER LEUR CHUTE**

5

La présente invention concerne l'utilisation à titre de principe actif, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'un médicament, d'une quantité efficace d'au moins un peptide 10 contenant le tripeptide Lysine-Proline-Valine, ou de tout équivalent biologique fonctionnel, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute.

Chez l'être humain, la croissance des cheveux et leur renouvellement sont 15 principalement déterminés par l'activité des follicules pileux. Leur activité est cyclique et comporte essentiellement trois phases, à savoir la phase anagène, la phase catagène et la phase télogène.

A la phase anagène active ou phase de croissance, qui dure plusieurs années et au cours de laquelle les cheveux s'allongent, succède une phase catagène très 20 courte et transitoire qui dure quelques semaines, puis une phase de repos, appelée phase télogène, qui dure quelques mois.

A la fin de la période de repos, les cheveux tombent et un autre cycle recommence. La chevelure se renouvelle donc en permanence, et sur les 25 150 000 cheveux environ que comporte une chevelure, à chaque instant, 10% d'entre eux environ sont au repos et seront donc remplacés en quelques mois.

Dans un nombre important de cas, la chute précoce des cheveux survient chez des sujets prédisposés génétiquement et elle atteint notamment les hommes. Il s'agit plus particulièrement de l'alopecie androgénétique ou androgénique ou 30 encore androgéno-génétique.

Cette alopecie est essentiellement due à une perturbation du renouvellement capillaire qui entraîne, dans un premier temps, l'accélération de la fréquence des cycles aux dépens de la qualité des cheveux puis de leur quantité. Il se produit un appauvrissement progressif de la chevelure par régression des cheveux dits

"terminaux" au stade de duvets. Des zones sont touchées préférentiellement, notamment les golfes temporaux ou frontaux chez l'homme, et chez les femmes, on constate une alopécie diffuse du vertex.

- 5 On recherche depuis de nombreuses années, dans l'industrie cosmétique ou pharmaceutique, des substances permettant de supprimer ou de réduire l'effet de l'alopecie, et notamment d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux ou de diminuer leur chute.
- 10 Dans cette optique, on a certes déjà proposé un grand nombre de composés actifs très divers, comme par exemple le 2,4-diamino 6-piperidinopyrimidine 3-oxyde ou "Minoxidil" décrit dans US 4 596 812 ou encore ses nombreux dérivés comme ceux décrits par exemple dans les demandes de brevet EP 353123, EP 356271, EP 408442, EP 522964, EP 420707, EP 459890, EP 519819.
- 15 On peut encore citer le 6-amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-pipéridino pyrimidine et ses dérivés, qui sont décrits plus particulièrement dans le brevet US-A- 4 139 619.
Il reste, d'une manière générale, qu'il serait intéressant et utile de pouvoir disposer de composés actifs autres que ceux déjà connus.

20

Or, la demanderesse vient maintenant de découvrir, après d'importantes recherches menées sur la question, qu'un peptide contenant le tripeptide Lysine-Proline-Valine, ou tout équivalent biologique fonctionnel, permet d'induire et/ou de stimuler la croissance des cheveux, et/ou de diminuer leur chute, de manière efficace.

25 Par équivalent biologique fonctionnel, on entend un peptide fonctionnellement équivalent en terme de fonction biologique dont l'un au moins des résidus d'acide aminé peut avoir été changé pour un résidu d'acide aminé ayant un index hydropathique similaire.

30 L'index hydropathique est un index attribué aux acides aminés en fonction de leur hydrophobilité et de leur charge (Kyte et al. (1982), J. Mol. Biol. , 157 : 105).

Cette découverte est à la base de la présente invention.

Le tripeptide Lysine-Proline-Valine se retrouve par exemple dans la séquence peptidique de l'hormone stimulatrice des mélanocytes de type α (α -MSH) ou Melanotropine.

5 L' α -MSH fut décrite à l'origine comme produite par la glande pituitaire, mais le cerveau en général, le sang, la peau et d'autres tissus sont capables de produire une activité α -MSH.

Dans l'épiderme, il a été montré par Schauer et coll. (J. Clin. Invest. 93, May 1994 pp 2258-2262) que les kératinocytes sont une source d' α -MSH.

10 Des récepteurs à l' α -MSH sont présents dans les follicules de scalp humain (Pigment cell Res. 4:193-8, 1991).

L' α MSH (1-13) est connue pour son activité antipyrrétique, son activité anti-inflammatoire et son activité propigmentante. Ce neuropeptide est connu 15 pour inhiber l'inflammation induite par des cytokines ou d'autres médiateurs de l'inflammation ainsi que par des irritants.

Le signal antipyrrétique de l' α -MSH réside dans sa séquence carboxy-terminale et peut-être mimé par le tripeptide 11-13 carboxy-terminal (L)Lys(L)Pro(L)Val (Watanabe et al. Brain research Bulletin, Vol. 32, pp 311-314, 1993).

20 Ainsi, les brevets US 5028592 et WO 88/00833 visent à protéger l'utilisation du tripeptide (L ou D)Lys-(L)Pro-(L ou D)Val dans un procédé de traitement anti-inflammatoire et dans la préparation d'un médicament pour traiter l'inflammation.

Ainsi, l'invention concerne l'utilisation, dans une composition cosmétique ou pour 25 la préparation d'un médicament, d'une quantité efficace d'au moins un peptide contenant le tripeptide Lysine-Proline-Valine ou de tout équivalent biologique fonctionnel, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute

30 Plus particulièrement, l'invention concerne l'utilisation dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'un médicament d'une quantité efficace du tripeptide Lysine-Proline-Valine, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute.

Dans le texte qui va suivre, de manière générale, le terme "peptide" couvre aussi bien le "peptide contenant le tripeptide Lysine-Proline-Valine, ou tout équivalent biologique fonctionnel", que le "tripeptide Lysine-Proline-Valine" isolé.

5 Cependant dans les cas où l'utilisation de termes précis s'avère impérative, les termes "peptide contenant le tripeptide Lysine-Proline-Valine, ou tout équivalent biologique fonctionnel" et "tripeptide Lysine-Proline-Valine" seront utilisés sous cette forme afin de ne désigner que l'une ou l'autre forme de l'objet utilisé dans l'invention.

10

Le peptide utilisé selon l'invention peut bien entendu être d'origine naturelle. Cela sous-entend qu'il peut avoir été purifié à partir de matériel biologique naturel. On peut à cet égard citer en exemple l' α -MSH, largement présente dans le système nerveux central et qu'il est entre autre possible de purifier à partir de glande pituitaire.

15 Cependant, avec les progrès du génie chimique, il est maintenant aisé de synthétiser à façon des peptides, même de longueur importante.

20 Ainsi, l'invention a plus précisément pour objet l'utilisation d'une quantité suffisante du peptide tel que défini précédemment, caractérisée par le fait que le peptide est un peptide d'origine naturelle ou synthétique.

Dans le domaine des acides aminés, la géométrie des molécules est telle qu'elles peuvent théoriquement se présenter sous la forme d'isomères optiques différents.

25 Il existe en effet une conformation moléculaire de l'acide aminé (aa) telle qu'elle dévie à droite le plan de polarisation de la lumière (conformation dextrogyre ou D-aa), et une conformation moléculaire de l'acide aminé (aa) telle qu'elle dévie à gauche le plan de polarisation de la lumière (conformation lévogyre ou L-aa).

30 La nature n'a retenu pour les acides aminés naturels que la conformation lévogyre. En conséquence si le peptide utilisé dans les compositions selon l'invention est d'origine naturelle, celui-ci sera constitué d'acides aminés de type L-aa.

Cependant, la synthèse chimique en laboratoire permet de préparer des d'acides aminés ayant les deux conformations possibles. A partir de ce matériel de base il est possible d'incorporer lors de la synthèse de peptides aussi bien des d'acides aminés sous la forme d'isomères optiques dextrogyre ou lévogyre.

- 5 On peut ainsi incorporer lors de la synthèse de peptides des résidus d'acides aminés Lysine-Proline-Valine indifféremment sous leur forme D-Lysine (D-Lys), L-Lysine (L-Lys), D-Proline (D-Pro), L-Proline (L-Pro), D-Valine (D-Val) ou L-Valine (L-Val).
- 10 Ainsi, l'invention concerne plus particulièrement l'utilisation d'une quantité suffisante du peptide tel que défini précédemment, caractérisée par le fait que les résidus acides aminés du tripeptide Lysine-Proline-Valine constituant le peptide sont indifféremment sous la forme d'isomères optiques dextrogyre ou lévogyre.
- 15 On peut citer ainsi les peptides contenant au moins l'un des tripeptides suivant :
D-Lys-D-Pro-D-Val,
D-Lys-D-Pro- L-Val,
D-Lys-L-Pro -D-Val,
L-Lys-D-Pro-D-Val,
20 D-Lys-L-pro-L-Val,
L-Lys-D-Pro-L-val,
L-Lys-L-Pro-D-val,
L-Lys-L-Pro-L-val.
- 25 Selon l'invention, il peut bien entendu être utilisé plus d'un peptide. Dans ce cas, le mélange de peptides peut être constitué par l'une des combinaisons possibles des peptides ci-dessus décrits.
- 30 Il se peut que pour des questions de résistance à la dégradation il soit nécessaire d'utiliser selon l'invention une forme protégée du peptide. La forme de la protection doit évidemment être une forme biologiquement compatible. De nombreuses formes de protections biologiquement compatibles peuvent être

envisagées comme par exemple l'acylation ou l'acétylation de l'extrémité amino-terminale ou l'amidation de l'extrémité carboxy-terminale.

Ainsi, l'invention concerne une utilisation telle que précédemment définie, 5 caractérisée par le fait que le peptide est sous une forme protégée ou non.

De préférence, on utilise selon l'invention une protection basée soit sur l'acylation ou l'acétylation de l'extrémité amino-terminale, soit sur l'amidation de l'extrémité carboxy-terminale soit encore sur les deux.

10

La quantité efficace d'actif correspond à la quantité nécessaire pour obtenir le résultat désiré.

15

Plus particulièrement, dans la composition cosmétique, le peptide est présent dans une quantité telle que le tripeptide Lysine-Proline-Valine est à une concentration comprise entre 10^{-12} M. et 10^{-3} M. et de préférence comprise entre 10^{-9} M. et 10^{-4} M..

20

Plus particulièrement, dans la préparation d'un médicament, le peptide est présent dans une quantité telle que le tripeptide Lysine-Proline-Valine peut être utilisé à une concentration comprise entre 10^{-12} M. et 1 M. et de préférence comprise entre 10^{-6} M. et 10^{-1} M..

25

Il est clair que l'homme du métier sait ajuster cette quantité de matériel selon qu'il utilise le peptide contenant le tripeptide Lysine-Proline-Valine, ou tout équivalent biologique fonctionnel ou le tripeptide Lysine-Proline-Valine.

30

Le médicament selon l'invention peut être administré par voie parentérale, entérale ou encore par voie topique. De préférence, le médicament est administré par voie topique.

Le milieu physiologiquement acceptable dans lequel le peptide est utilisé selon l'invention peut être anhydre ou aqueux. On entend par milieu anhydre, un milieu

solvant contenant moins de 1% d'eau. Ce milieu peut être constitué d'un solvant ou d'un mélange de solvants choisi plus particulièrement parmi les alcools inférieurs en C₂-C₄ comme l'alcool éthylique, les alkyléneglycols comme le propyléneglycol, et les alkyléthers d'alkyléneglycols ou de dialkyléneglycols, dont 5 les radicaux alkyle ou alkylène contiennent de 1 à 4 atomes de carbone. On entend par milieu aqueux, un milieu constitué par de l'eau ou un mélange d'eau et d'un autre solvant physiologiquement acceptable, choisi notamment parmi les solvants organiques cités ci-dessus. Dans ce dernier cas, ces autres solvants, lorsqu'ils sont présents, représentent environ 5 à 95% en poids de la composition.

10

Il est possible que le milieu physiologiquement acceptable puisse contenir d'autres adjuvants habituellement utilisés dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, tels que des agents tensioactifs, des agents épaississants ou gélifiants, des agents cosmétiques, des agents conservateurs, des agents 15 alcalinisants ou acidifiants bien connus dans l'état de la technique, et en quantités suffisantes pour obtenir la forme de présentation désirée, notamment de lotion plus ou moins épaisse, de gel, d'émulsion, ou de crème. L'utilisation peut éventuellement se faire sous une forme pressurisée en aérosol ou vaporisée à partir d'un flacon pompe.

20

Il est possible aussi d'utiliser en association avec le peptide, des composés améliorant encore l'activité sur la repousse et/ou sur le freinage de la chute des cheveux, et ayant déjà été décrits pour cette activité.

25 Parmi ces derniers composés, on peut plus particulièrement citer à titre non limitatif :

- les esters d'acide nicotinique, dont notamment le nicotinate de tocophérol, le nicotinate de benzyle et les nicotinates d'alkyles en C₁-C₆ comme les nicotinates de méthyle ou d'hexyle ;

30 - les agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, en particulier, l'hydrocortisone, ses sels et ses dérivés, l'acide niflumique, et autres ;

- les rétinoides, comme l'acide t-trans rétinoïque, appelé encore Trétinoïne, l'Isotrétinoïne, le rétinol (ou vitamine A), et ses dérivés, tels que l'acétate, le palmitate ou le propionate, le Motrétinide, l'Etrétinate, le t-trans rétinoate de zinc ;
- les dérivés de pyrimidine, comme le 6-amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-pipéridino pyrimidine encore connu sous le nom de Minoxidil, et tels que décrits dans le brevet US 4 139 619 ;
- les agents antibactériens tels que les macrolides, les pyranosides et les tétracyclines, et notamment l'Erythromycine ;
- les agents antagonistes de calcium, comme la Cinnarizine et le Diltiazem ;
- des hormones, telles que l'estriol ou des analogues, ou la thyroxine et ses sels ;
- des agents antiandrogènes, tels que l'oxendolone, la spironolactone, le diéthylstilbestrol ;
- des inhibiteurs des 5- α -réductases ;
- des capteurs de radicaux OH, tels que le diméthylsulfoxyde ;

A la liste ci-dessus, d'autres composés peuvent également être rajoutés, à savoir par exemple le Diazoxyde, la Spiroxazole, des phospholipides comme la 20 lécithine, les acides linoléique et linolénique, l'acide salicylique et ses dérivés décrits dans le brevet français FR 2 581 542, comme les dérivés de l'acide salicylique porteurs d'un groupement alcanoyle ayant de 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique, des acides hydroxycarboxyliques ou cétoacryliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants, 25 l'Anthraline, des caroténoides, les acides eicosatétrayénoïque et eicosatriyénoïque ou leurs esters et amides, la vitamine D et ses dérivés.

La composition cosmétique selon l'invention est à appliquer sur les zones alopéciques du cuir chevelu et des cheveux d'un individu, et est éventuellement 30 laissée en contact plusieurs heures et est éventuellement à rincer. On peut, par exemple, appliquer la composition contenant une quantité efficace du peptide sur les cheveux et le cuir chevelu, le soir, garder celle-ci au contact toute la nuit et

éventuellement effectuer un shampooing le matin. Ces applications peuvent être renouvelées quotidiennement pendant un ou plusieurs mois suivant les individus.

Ainsi, la présente invention à également pour objet un procédé de traitement 5 cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu, une composition contenant une quantité efficace d'au moins un peptide contenant le tripeptide Lysine-Proline-Valine, à laisser celle-ci en contact avec les cheveux et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer.

10

Le procédé de traitement présente les caractéristiques d'un procédé cosmétique dans la mesure où il permet d'améliorer l'esthétique des cheveux en leur donnant une plus grande vigueur et un aspect amélioré.

15 On va maintenant donner à titre d'illustration des exemples qui ne sauraient limiter en aucune façon la portée de l'invention.

EXEMPLES

Exemple 1 : Spray :

5	Ac - LPV - NH ₂ *		5.10 ⁻⁶	g
	Minoxidil		0,5	g
	Ethanol à 95°		55,1	g
	Propylène glycol		22,8	g
	Parfum		qs	
10	Eau déminéralisée	qsp	100	g

Exemple 2 : Lotion quotidienne :

15	Ac - LPV - NH ₂ *		12,5 10 ⁻⁶	g
	2,4 diaminopyrimidine-3-oxyde		0,75	g
	Ethanol à 95°		30	g
	Parfum		qs	
	Colorants		qs	
20	Eau déminéralisée	qsp	100	g

Exemple 3 : Gel Liposomé :

25	Natipide II [®]		10	g
	(soit 2 g en phospholipides)			
	Ac - LPV - NH ₂ *		5.10 ⁻⁵	g
	Carbomer		0,25	g
	Triéthanolamine		qs	pH = 7
30	Conservateurs		qs	
	Eau déminéralisée	qsp	100	g

[®] Mélange Eau/Alcool/Lécithine de la Société Nattermann

Exemple 4 : Gel niosomé :

	Chimexane NS [®]	1,8	g	
	Stearoylglutamate monosodique	0,2	g	
5	Ac - LPV - NH ₂ *	7,5 10 ⁻⁴	g	
	Carbomer	0,2	g	
	Triéthanolamine	qs	pH = 7	
	Conservateurs	qs		
	Parfums	qs		
10	Eau déminéralisée	qsp	100	g

[®] Tensioactif non ionique vendu par la société Chimex.

Exemple 5 : Lotion niosomée :

15	Chimexane NL [®]	0,475	g	
	Cholestérol	0,475	g	
	Stearoylglutamate monosodique	0,05	g	
	Ac-LPV-NH ₂ *	10 ⁻³	g	
20	Conservateurs	qs		
	Colorants	qs		
	Parfum	qs		
	Eau déminéralisée	qsp	100	g

25 [®] Tensioactif non ionique vendu par la société Chimex.

Exemple 6 : Crème de soin : émulsion H/E

	Alcool cétylstéarylque/Alcool cétylstéarylque oxyéthylénée à 33 moles d'oxyéthylène (80/20)	5	g	
5	Monostéarate de glycérol	1,5	g	
	Alcool cétylique	0,75	g	
	Huile de vaseline	10	g	
	Polydimethylsiloxane	0,75	g	
	Glycérine	4	g	
10	Conservateurs	qs		
	Ac-LPV-NH ₂ *	5.10 ⁻³	g	
	Eau déminéralisée	qsp	100	g

15 * : Acétyl - Lys - Pro - Val - NH₂

REVENDICATIONS

- 1- Utilisation dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'un médicament, d'une quantité efficace d'au moins un peptide contenant le tripeptide Lysine-Proline-Valine ou de tout équivalent biologique fonctionnel, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute.
- 5 2. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que le peptide est le tripeptide Lysine-Proline-Valine.
- 10 3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le peptide est un peptide d'origine naturelle ou synthétique.
- 15 4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que les résidus acides aminés du tripeptide Lysine-Proline-Valine constituant le tripeptide sont sous la forme d'isomères optiques dextrogyre ou lévogyre.
- 20 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le peptide est sous une forme protégée ou non.
6. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que la protection consiste en une protection basée soit sur l'acylation ou l'acétylation de l'extrémité amino-terminale, soit sur l'amidation de l'extrémité carboxy-terminale soit encore sur les deux.
- 25 7. Utilisation dans une composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le tripeptide Lysine-Proline-Valine présent est utilisé à une concentration comprise entre 10^{-12} M. et 10^{-3} M. et de préférence comprise entre 10^{-9} M. et 10^{-4} M..

8. Utilisation pour la préparation d'un médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée par le fait que le tripeptide Lysine-Proline-Valine est utilisé à une concentration comprise entre 10^{-12} M. et 1 M. et de préférence comprise entre 10^{-8} M. et 10^{-1} M..

5

9. Procédé de traitement cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu, une composition contenant une quantité efficace d'au moins un peptide contenant le tripeptide Lysine-Proline-Valine, à laisser celle-ci en contact avec les cheveux et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer.

10

REPUBLIC FRANÇAISE

**INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE**

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

2733421
N° d'enregistrement
national

FA 513287
FR 9505158

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO-A-88 08695 (PROCYTE CORPORATION) * revendications 1-11; exemple 4 * ---	1-9	
X	WO-A-91 07431 (PROCYTE CORPORATION) * revendications 1-14; exemple 4 * ---	1-9	
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 13 no. 515 (C-655) [3863] & JP-A-01 207225 (TAIYO KAGAKU CO) * abrégé * ---	9	
X	EP-A-0 293 837 (SUGIYAMA KEIKICHI) * le document en entier * ---	9	
A	STN, Serveur de bases de données, Karlsruhe, DE, fichier Chemical Abstracts, vol 118, n° 248073 * résumé * -----	1-9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 6)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche			Examinateur
31 Janvier 1996			Fischer, J.P.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention		
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.		
A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général	D : cité dans la demande		
O : divulgation non écrite	L : cité pour d'autres raisons		
P : document intercalaire	G : membre de la même famille, document correspondant		